

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09143062 A**(43) Date of publication of application: **03.06.97**

(51) Int. Cl.
A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 47/10
A61K 47/12

(21) Application number: **07325264**(22) Date of filing: **21.11.95**(71) Applicant: **MIKASA SEIYAKU KK**

(72) Inventor:
YONETANI AKIYOSHI
WADA YOSHIO
ASAI MASA HARU

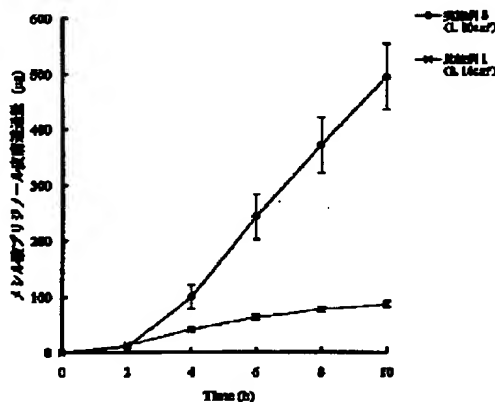
(54) **TACKY AGENT COMPOSITION FOR
 PERCUTANEOUS APPLICATION AND ITS
 PRODUCTION**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a tacky agent composition for percutaneous application, capable of maintaining self shape retention and tack of a preparation for percutaneous application and raising percutaneous absorption (effect concentration in blood) of a medicine.

SOLUTION: This tacky agent composition for percutaneous application comprises (a) a polymer substance which contains a carboxyl group or its salt in a chemical structure and is soluble in a lower alcohol, (b) a lower alcohol or the lower alcohol and a polyhydric alcohol and (c) the metal soap as essential components. Consequently, a preparation can be mixed with any amount of the lower alcohol excellent in absorption promoting action to extremely improve percutaneous absorption of a medicine.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-143062

(43) 公開日 平成9年(1997)6月3日

| | | | | |
|---------------------------|-------|--------|--------------|--------|
| (51) Int.Cl. ⁹ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| A 6 1 K 9/70 | 3 5 2 | | A 6 1 K 9/70 | 3 5 2 |
| | 3 3 3 | | | 3 3 3 |
| | 3 6 3 | | | 3 6 3 |
| 47/10 | | | 47/10 | E |
| 47/12 | | | 47/12 | E |

審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願平7-325264

(22) 出願日 平成7年(1995)11月21日

(71) 出願人 390039468

三笠製薬株式会社

東京都練馬区豊玉北2-3-1

(72) 発明者 米谷 映美

埼玉県和光市本町31番3-202号 C I ハ
イツ

(72) 発明者 和田 好夫

埼玉県川越市霞ヶ関東4丁目23番地35号

(72) 発明者 浅井 正治

埼玉県川越市大字南大塚764番地5号 401
号室

(74) 代理人 弁理士 川上 宜男 (外1名)

(54) 【発明の名称】 経皮用粘着剤組成物及びその製法

(57) 【要約】

【課題】 経皮適用剤の自己保形性と粘着性を保持し、かつ薬物の経皮吸収性（有効血中濃度）を高める。

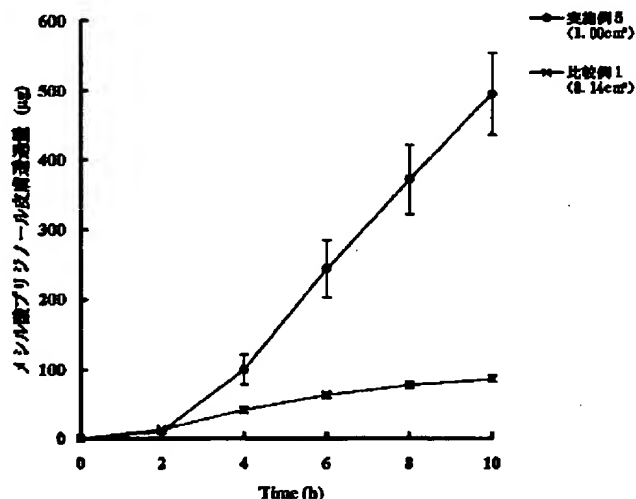
【解決手段】 経皮用粘着剤組成物が

(a) カルボキシル基又はその塩を化学構造中に有し、低級アルコールに可溶性の高分子物質

(b) 低級アルコール又は低級アルコールと多価アルコール

(c) 金属せっけん

を必須成分とすることにより、製剤中に優れた吸収促進作用を有する低級アルコール類を任意の量で配合することが可能となった結果、薬物の経皮吸収性を著しく改善せしめた。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 粘着剤が次の(a)～(c)の成分

(a) カルボキシル基又はその塩を化学構造中に有し、低級アルコールに可溶性の高分子物質

(b) 低級アルコール又は低級アルコールと多価アルコール

(c) 金属せっけん

を必須成分として含有することを特徴とする経皮用粘着剤組成物。

【請求項2】 上記経皮用粘着剤組成物が経皮吸収性薬物及び／又は外用薬物を含有して支持体に保持されているものである請求項1記載の経皮適用製剤。

【請求項3】 上記経皮用粘着剤組成物が経皮吸収促進剤を含有するものからなる請求項1又は請求項2記載の経皮適用製剤。

【請求項4】 上記請求項1記載の(a)～(c)成分を必須成分とする経皮用粘着剤組成物の製法であって、

(a)成分を(b)成分の全量もしくは一部に溶解したAと、(c)成分又は(c)成分を(b)成分もしくは他の溶媒に分散させたBとを適当な割合で混合することを特徴とする経皮用粘着剤組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は経皮用粘着剤組成物に関するものであり、更に詳しくは、本発明は薬物の経皮吸収性が改善された経皮用粘着剤組成物並びにそれを用いた経皮適用製剤に関するものである。

【0002】

【背景の技術】薬剤を経皮適用製剤として経皮吸収させて投与する方法は、注射剤や経口剤の投与と比較して、有効血中濃度の持続化による投与回数の減少化、最高血中濃度の低下による副作用の回避、注射や点滴投与時の苦痛の除去、在宅治療への可能性、経口投与における初回通過効果の回避、患者のコンプライアンスおよびクオリティー・オブ・ライフ(QOL)の改善等、が期待される。

【0003】しかし、大部分の薬物は皮膚透過が困難な物質が多く、吸収促進剤の配合により経皮吸収性を向上させる事が必要となって来る。従来、経皮吸収促進剤としては極性の異なる多くの物質が見い出されているが、その中でもエタノールやプロピレングリコールなどの一価もしくは多価の低級アルコール類は、それ自体吸収促進作用を持つが、それだけではなく更に他の吸収促進剤の効果を相乗的に増加する効果も合わせ持つといわれている。かかる経皮適用製剤用組成物として、アルコール類を含む基剤に様々な経皮吸収促進剤を組み合わせた組成物が種々提案されている(WO 92/19271号公報、特開平6-321771号公報等参照)。しかしながら、これら従来の低級アルコール類と吸収促進剤とが配合された経皮適用製剤用組成物においては、実際に

患者に適用する場合、特別な製剤化技術が要求され、期待するほどの経皮吸収性効果が得られているとはいえない。

【0004】これを製剤化するための技術として、カルボキシル基及びその塩類を構造中に有する水溶性の高分子を水中で架橋剤と反応させることにより、自己保形性や粘着性を持つゲル体を形成させたもの(特公昭61-41926号公報参照)に、低級アルコール類を配合させることが考えられるが、多量の低級アルコール類を配合する事は非常に困難であり、配合できてもその種類や量は制限され良好な物性を保ったまま十分な促進効果を得ることは難しい。

【0005】また、多価アルコールに溶解した水溶性高分子を、2個以上のエポキシ基を有する化合物や多価金属化合物等を用いて架橋した親水性経皮投与製剤が提案されているが(特公平7-8784号公報参照)、多価アルコールだけではその経皮吸収促進効果は低い。それだけではなく、経皮吸収性を上げるための経皮吸収促進剤を配合しようとしても、経皮吸収促進剤には疎水性物質が多いため、その種類や量は制限され十分な促進効果を得ることは困難である。

【0006】また、多量のアルコールを含有させたゲル貼付剤用の基剤が提案されているが(特開平6-128151号公報参照)、高分子の架橋剤として水溶性のアルミニウム塩を用いているため、これを溶解させるために水や極性の高い溶剤が必要となる。それゆえ、疎水性の高い物質(例えば、経皮吸収促進剤等)を高濃度に配合した時に、アルミニウム塩の溶解性の低下によりゲル強度が低下するため、良い物性の状態を維持しながら高い経皮吸収性を得ることは難しい。

【0007】経皮適用製剤には目的に応じた吸収促進剤の配合が求められ、それを生かすことのできる低級アルコール類や経皮吸収促進剤を配合できる製剤は、临床上テープ剤やパップ剤、パッチ剤等に限定されている。しかし、これらの製剤においても製剤化を行うためには多くの問題点を有し、実用に耐え得る製剤は皮膚透過性の高い薬物か、有効血中濃度の低い薬物に限定される。

【0008】他方、従来のテープ剤は油性物質を基剤とするために、吸収促進剤である低級アルコール類等の配合が難しく、たとえ配合しても相溶性が悪く、基剤から滲み出してしまうため、本来の機能を発揮し得ないばかりではなく、使用感の点でも良好なものとはいえず製品開発の障害となっている。

【0009】また、従来のパップ剤においては、多量の低級アルコール類を配合する事は非常に困難であり、ゲル体の自己保形性が保てなくなったり、べたつきや皮膚残りを生じたり、また、離し液が生じたり、粘着力が低下する等の欠点を有していた。

【0010】更に、従来のパッチ剤の形態では、その構造の複雑さゆえ適用部位や面積が制限されコストも高

い。放出制御膜を有するものに関しては、それにより皮膚透過性の低減をきたすことが予想され、加えて皮膚との密着性を良くするように放出膜に粘着剤層を有する場合、粘着剤層により更なる皮膚透過性の減少が生じる可能性がある。またリザーバー中の製剤の漏出やアルコール等揮発成分の蒸散を防ぐため気密性を高める工夫がなされているので、皮膚刺激を生じやすいという欠点を有する。

【0011】以上のように、経皮適用製剤においては、従来薬物の経皮吸収性あるいは有効血中濃度を高めるだけでなく、使用感の優れた副作用の少ない製剤を開発するための工夫、改善が試みられているが、未だ十分に満足のいく製剤が開発されるに至っていないのが実状である。

【0012】

【発明の開示】本発明者らは上記問題点を解決するため鋭意研究を進めた結果、カルボキシル基又はその塩を構造中に有する高分子物質を低級アルコール類に溶解した溶液に適宜な量の金属せっけんを溶解させることにより、低級アルコール類を高濃度で含有せしめることができ、かつ適度な粘着性と保形性を有し、薬物の皮膚透過性と利用率の非常に高い経皮適用製剤を開発することに成功した。

【0013】即ち、本発明は、粘着剤が次の(a)～

(c)の成分、

(a) カルボキシル基又はその塩を化学構造中に有し、低級アルコールに可溶性の高分子物質

(b) 低級アルコール又は低級アルコールと多価アルコール

(c) 金属せっけん

を必須成分として含有することを特徴とする経皮用粘着剤組成物並びにその製造方法を提供するものであり、さらに本発明はこの経皮用粘着剤組成物が経皮吸収性薬物及び/又は外用薬物を含有し、さらに所望により経皮吸収促進剤を含有せしめた組成物を支持体に保持した経皮適用製剤を提供するものである。以下、本発明を詳細に説明する。

【0014】本発明に係る経皮用粘着剤組成物は、上記(a)～(c)の各成分から構成されることにより、粘着剤層中に80%以上もの低級アルコール類を含有させることが可能となるので、製剤の厚みが薄くても多量の低級アルコール類を含有せしめることができる。また、薬物や経皮吸収促進剤は低級アルコール類に溶解性の高いものが多いので、薬物や経皮吸収促進剤を任意の濃度で含有することが可能となり、そのため薬物を大量投与、そして多種の薬物を経皮的に投与することが可能となったものである。

【0015】更に、本発明に係る経皮適用製剤は、その支持体であるバックングの素材や透湿度を変えたり、低級アルコール類の成分比率を変化させたり、また、吸収

促進剤の種類や量を変えたりすることにより、製剤中の薬物の量が減少しても持続性を持たせることが可能となり、薬物吸収率を大きく向上せしめるものである。このことは、生物学的利用率を増加させることにつながり、薬物の投与量、投与回数の減少そして患者のコンプライアンスの改善等に寄与するものである。

【0016】本発明に係る経皮用粘着剤組成物の製造方法としては、本来低級アルコールや多価アルコールに溶解性が低い金属せっけんの溶解性を上げることでゲル化を促進し、適度なゲル強度と粘着性のある組成物とする方法が適用される。以下にその好ましい方法を例示する。

【0017】(1) 請求項1に記載した(a)成分を(b)成分の全量もしくは一部の低級アルコール類に溶かした溶液Aと、(c)成分又は(c)成分を(b)成分の残量の低級アルコール類もしくは他の溶媒に分散させ、この分散液に必要な応じて他の成分を混合した液Bとを適当な割合で混合したのち、いったん加熱し、その後必要に応じて加温してゲル化を進行させる製造方法。この加熱操作を行わないとそのゲル化速度が遅く、場合によってはゲル化がほとんど進行しない場合がある。加熱操作をすることなく大量の(c)成分を混合することによりゲル化する場合があるが、この混合物は経時的に硬くなり粘着力も低下するため好ましくない。

【0018】(2) AにBを混合したものに適量の有機酸を加えて室温でゲル化を進行させる製造方法。この有機酸は、ゲル化を促進する効果を奏する場合がある。

【0019】ここで用いられる有機酸としては、特に限定されないが、通常外用製剤に添加剤として使用されるパルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等の脂肪酸や、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、シュウ酸、乳酸、グルタル酸、グルコン酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、フタル酸、サリチル酸等の他、これら有機酸の無水物やグルコノ-δ-ラクトン等もあげられる。

【0020】(3) (1)と(2)を組み合わせる製造方法。有機酸を加える工程は加熱の前後いずれでもかまわないが、有機酸の種類や量によってはゲル形成を阻害する場合もあるし、ゲル化が急速に進行し、塗工等それ以降の工程に支障をきたす場合があるので、その選択には特別の配慮が必要である。

【0021】本発明に係る経皮用粘着剤組成物において、(a)成分の高分子物質としては、その構造中にカルボキシル基及び/又はその塩を有し低級アルコールに可溶性の高分子物質であれば特に限定されず、例えばポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体、カルボキシメチルセルロースやそれらの塩等があげられる。また、従来公知の高分子物質、例えばポリビニルアルコールやポリビニルピロリドン、ポリエ

チレングリコール、ポリビニルアセトアミド等の構造中の一部に、カルボキシル基が導入された高分子物質を用いることもできる。更に、これらの高分子物質は構造中のカルボキシル基を一部エステル化やエーテル化したものも用いることができる。これらの高分子物質は単独でも、2種以上組み合わせて使用することもできる。

【0022】(b)成分の低級アルコールとしては、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール等があげられ、中でもエチルアルコール、イソプロピルアルコールが好ましい。多価アルコールとしてはエチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、1, 4-ブチレングリコール、グリセリン等や、重合度の低いポリエチレングリコールやポリプロピレングリコール等もあげられ、中でもプロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコールが望ましい。これらの低級アルコール及び多価アルコールはそれぞれ単独もしくは2種以上組み合わせて使用してもよい。なお、本明細書においては、低級アルコールおよび多価アルコールを含めて低級アルコール類と表現する場合がある。

【0023】(c)成分の金属せっけんとしては、カルシウムせっけんとしてステアリン酸カルシウム、12-ヒドロキシステアリン酸カルシウム、オレイン酸カルシウム、リシノール酸カルシウム、ラウリン酸カルシウム、ベヘン酸カルシウム、オクタン酸カルシウム等が、亜鉛せっけんとしてステアリン酸亜鉛、ラウリン酸亜鉛、パルミチン酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛、ウンデシレン酸亜鉛、オレイン酸亜鉛、ベヘン酸亜鉛、リシノール酸亜鉛、サリチル酸亜鉛、ナフテン酸亜鉛等が、マグネシウムせっけんとしてステアリン酸マグネシウム、ミリスチン酸マグネシウム、オレイン酸マグネシウム等が、アルミニウムせっけんとしてステアリン酸アルミニウム、ベヘン酸アルミニウム、オクタン酸アルミニウム等があげられるが、中でもステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウムが望ましい。これらの金属せっけんは単独でも、2種以上組み合わせても使用することができる。

【0024】高分子物質と金属せっけんの比率は以下に示す範囲が望ましいが、添加剤等によりその最適な範囲は大きく変化するので、この範囲にとどまるものではない。高分子物質と金属せっけんの好ましい比率は、高分子物質100重量部に対して金属せっけん5重量部から200重量部、更に好ましくは10重量部から100重量部である。この範囲を逸脱するとゲル体の自己保形性が保てなくなったり、離し液が生じたり、粘着力が低下したりする。

【0025】経皮吸収性薬物、外皮用薬物としては特に限定されず、通常経皮的に投与可能で、全身作用或いは

局所作用が期待される薬物一般に適用し得る。かかる医薬化合物としては中枢神経系用薬、末梢神経系用薬、循環器官用薬、呼吸器官用薬、消化器官用薬、ホルモン剤、泌尿生殖器官用及び肛門用薬、外皮用薬、ビタミン剤、腫瘍用薬、アレルギー用薬等について、以下のような薬物を例示することができる。

【0026】中枢神経系用薬としては、アルプラゾラム、オキサゾラム、クロチアゼパム、ジアゼパム、トフイソパム、フルジアゼパム、プロマゼパム、ロフラゼパム、酸エチル等の催眠鎮静剤、抗不安剤、エトスクシミド、カルバマゼピン、クロナゼパム、ニトラゼパム、フェニトイン、フェノバルビタール等の抗てんかん剤、アスピリン、イブプロフェン、インドメタシン、インドメタシンファルネシル、塩酸チアラミド、塩酸ブプレノルフィン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、臭化水素酸エブタゾシン、スリダク、ピロキシカム、ブプロフェン、フルルビプロフェン、ペンタゾシン、メフェナム酸、ロキソプロフェンナトリウム、ロベンザリット二ナトリウム等の解熱鎮痛消炎剤、エチゾラム、塩酸クロカプラミン、塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリン、塩酸モサプラミン、スルピリド、ゾテピン、炭酸リチウム、ハロペリドール、ブロムペリドール等の精神神経作用剤、アニラセタム、塩酸アマンタジン、塩酸チアプリド、バクロフェン等のその他の中枢神経系用薬等があげられる。

【0027】末梢神経系用薬としては、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、塩酸メピバカイン、オキセサゼイン、リドカイン等の局所麻酔剤、カルバミン酸クロルフェネシン、臭化ベクロニウム、ダントロレンナトリウム、メシル酸ブリジノール等の骨格筋弛緩剤、塩化アセチルコリン、塩酸オキシフェンサイクリミン、塩酸トラゾリン、臭化ジスチグミン、ネオスチグミン等の自律神経剤、アフロクアロン、塩酸エベリゾン、塩酸チザニジン、塩酸トルペリゾン、臭化水素酸スコポラミン、臭化ブチルスコポラミン、バクロフェン等の鎮けい剤等があげられる。

【0028】循環器官用薬としては、アミノフィリン、塩酸エチレフリン、塩酸エフェドリン、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、デノパミン、ユビデカレノン等の強心剤、アテノロール、塩酸アロチノロール、塩酸カルテオロール、塩酸プロプラノロール、酒石酸メトプロロール、ピンドロール、フマル酸ビソプロロール等の不整脈用剤、アゾセミド、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリクロルメチアジド、フロセミド等の利尿剤、アラセプリル、塩酸アモスラロール、塩酸ジルチアゼム、塩酸デモカプリル、塩酸テラゾシン、塩酸ニカルジピン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、塩酸マニジピン、塩酸ラベタロール、カプトプリル、シラザプリル、ニルバジピン、マレイン酸エナラプリル、メシル酸ドキシダジン、リシノプリル等の血圧降下剤、塩酸ミドドリ

ン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン等の血管収縮剤、塩酸ジルチアゼム、塩酸ニカルジピン、塩酸ベニジピン、硝酸イソソルビド、ニコランジル、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン等の血管拡張剤、エラスターゼ、クリノフィブラート、シンバスタチン、プラバスタチンナトリウム、プロブコール、ベザフィブラート等の高脂血症用剤等があげられる。

【0029】呼吸器官用薬としては、カルボシステイン、塩酸アンブロキシール、塩酸プロムヘキシシ、臭化水素酸デキストロメトर्फアン、リン酸コデイン等の鎮咳去たん剤、塩酸クレンプテロール、塩酸プロカテロール、塩酸マブテロール、臭化水素酸フェノテロール、ツロブテロール、テオフィリン、硫酸サルブタモール等の気管支拡張剤等があげられる。

【0030】消化器官用薬としては、アズレン、アズレンスルホン酸ナトリウム、塩酸セトラキサート、塩酸ラニチジン、塩酸ロキサチジンアセタート、シメチジン、スルピリド、テプレノン、ニザチジン、ファモチジン等の消化性潰瘍用剤、塩酸グラニセトロン、シサプリド、ドンペリドン、マレイン酸トリメプチン等の制吐剤等があげられる。

【0031】ホルモン剤としては、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン等の副腎ホルモン剤、エナント酸テストステロン、プロピオン酸テストステロン等の男性ホルモン剤、エストラジオール、エストリオール、エチニルエストラジオール、ノルエチステロン、プロゲステロン等の卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤、ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等の混合ホルモン剤等があげられる。

【0032】泌尿生殖器官及び肛門用薬としては、塩酸オキシブチニン等の泌尿器官用剤、塩酸タムスロシン、塩酸フラボキサート、塩酸プロピペリン、塩酸リトドリン等のその他の泌尿生殖器官及び肛門用薬等があげられる。

【0033】外皮用薬としては、アルクロメタゾン、クロベタゾール、クロベタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ヒドロコルチゾン、フルオシノニド、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、ベタメタゾン等やこれらの吉草酸、酢酸、酪酸、プロピオン酸等の有機酸塩等の副腎皮質ホルモン剤、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、ハッカ油、カンフル、クロタミトン、ピロキシカム、フェルビナク、スプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、フルビプロフェン等の鎮痛、鎮痒、収れん、消炎剤、サリチル酸、尿素等の皮膚軟化剤等があげられる。

【0034】ビタミン剤としては、アルファカルシドール、カルシトリオール、パルミチン酸レチノール等のビタミンA及びD剤、塩酸チアミン、コカルボキシラーゼ、フルスルチアミン等のビタミンB1剤、フラビンア

デニンジヌクレオチド、酪酸リボフラビン等のビタミンB2剤、塩酸ピリドキシン等のビタミンB6剤、コバミド、メコバラミン等のビタミンB12剤、アスコルビン酸等のビタミンC剤、酢酸トコフェロール等のビタミンE剤、フィトナジオン等のビタミンK剤等があげられる。

【0035】その他の代謝性医薬品としては、アロプリノール、コルヒチン、プロベネシド等の痛風治療剤、エパルレスタット、インスリン、グリクラジド、グリベンクラミド等の糖尿病用剤、アルファカルシドール、エルカトニン、イプリフラボン、サケカルシトニン、カルシトリオール等の骨代謝改善剤等があげられる。

【0036】腫瘍用薬としては、チオテパ、ブスルファン等のアルキル化剤、テガフル、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、メトトレキサート、メルカプトプリン等の代謝拮抗剤、クエン酸タモキシフェン、クレスチン、カルボプラチン、シスプラチン、ビシパニール等のその他の腫瘍用剤等があげられる。

【0037】アレルギー用薬としては、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸プロメタジン、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン剤、ブシラミン等の刺激療法剤、イブジラスト、塩酸アゼラスチン、塩酸エピナスチン、塩酸オザグレル、オキサトミド、クロモグリク酸ナトリウム、テルフェナジン、トラニスト、フマル酸エメダスチン、フマル酸ケトチフェン等のその他のアレルギー用薬等があげられる。更に、塩酸モルヒネや硫酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル、塩酸ペチジン等の麻薬性鎮痛剤等もあげることができる。

【0038】経皮吸収促進剤としては、通常、経皮適用製剤に使用されるものであればよく、特に限定されないが例えば高級アルコール類、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル類、尿素類、ピロリドン誘導体、有機酸、有機酸エステル類、テルペン類、精油、炭化水素、炭酸プロピレン、ベンジルアルコール、エイゾン（化学名：1-オードシラアザシクロヘプタン-2-オン）、クロタミトン、シクロデキストリン、チオグリコール酸カルシウム等があげられ、これらの成分は単独あるいは二種以上を同時に用いることができる。

【0039】高級アルコール類としては、たとえばヘプチルアルコール、オクチルアルコール、カプリルアルコール、ノニルアルコール、デシルアルコール、ウンデシルアルコール、ラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコール、セリルアルコール、メリシルアルコール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、等があげられる。これらの内、特にオクチルアルコール、ノニルアルコール、ラウリルアルコール、オレイルアルコール

等が好ましい。

【0040】高級脂肪酸としては、例えば炭素数6～32の飽和または不飽和脂肪酸があげられ、具体的には例えばカブロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデシル酸、ラウリル酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、ヘプタデシル酸、ステアリン酸、オレイン酸、ノナデカン酸、アラキドン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸、ヘプタコサン酸、モンタン酸、メリシン酸、ラクセル酸、エライジン酸、ブラシジン酸等があげられる。これらの内、特にミリスチン酸、オレイン酸、リノール酸等が好ましい。

【0041】高級脂肪酸エステルとしては例えば(A)炭素数10～32の脂肪酸エステルと炭素数14～32の脂肪族一価アルコールとのエステル、(B)炭素数10～22の飽和または不飽和脂肪酸とグリセリンとのエステルまたはそれらの水素添加物があげられ、具体的には例えば(A)としてパルミチン酸ミリスチル、ステアリン酸ステアリル、ミリスチン酸ミリスチル、リグノセリン酸セリル、セロチン酸ラクセルル、ラクセル酸ラクセルル等の脂肪酸エステル、ラノリン、蜜蝋、鯨蝋、セラミック蝋等の動物由来の天然蝋、カルナウバ蝋、カンデリラ蝋の如き植物油由来の天然蝋があげられる。また(B)としてグリセリルモノラウレート、グリセリルモノミリスチレート、グリセリルモノステアレート、グリセリルモノオレート、グリセリルジラウレート、グリセリルジミリスチレート、グリセリルジステアレート、グリセリルトリラウレート、グリセリルトリミリスチレート、グリセリルトリステアレート等があげられる。これらの内、特にグリセリルモノラウレート、グリセリルモノミリスチレート、グリセリルモノオレート等が好ましい。

【0042】尿素類としては、例えば尿素、チオ尿素等があげられ、更にピロリドン誘導体としては、例えば2-ピロリドン、1-メチル-2-ピロリドン、5-メチル-2-ピロリドン、1,5-ジメチルピロリドン、1-エチルピロリドン等があげられる。この内、特に尿素、1-メチル-2-ピロリドン等が好ましい。

【0043】有機酸としては、乳酸、プロピオン酸、ケイ皮酸、ニコチン酸、フタル酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸等があげられる。有機酸エステル類としては乳酸エステル類等があげられる。この内、特に乳酸、乳酸ミリスチル、乳酸セチル、乳酸ラウリル等が好ましい。

【0044】テルペン類としてはテルピネオール、シネオール、メントール、イソメントール、メントン、ピペリトン、プレゴン、イオノン、カルボン、リモネン、カンフル、ボルネオール等があげられる。精油としてはこれらのテルペン類を主成分とするハッカ油、テレピン油、ユーカリ油、オレンジ油等があげられる。この内、

特にメントール、リモネン、ハッカ油、ユーカリ油等が好ましい。

【0045】炭化水素としては例えば炭素数12～32の炭化水素があげられ、具体的には種々の炭化水素の混合物である流動パラフィン、分枝状パラフィン、固形パラフィン、白色ワセリン、スクワラン、スクワレン等があげられるが、この内、特に流動パラフィン、スクワラン、スクワレン等が好ましい。

【0046】本発明に係る経皮用粘着剤組成物には、上記の各成分のほか、必要に応じて従来の経皮適用製剤に慣用されている粘着付与剤、軟化剤、酸化防止剤、老化防止剤、充填剤等を配合することもできる。粘着付与剤としては、基剤との相溶性がよいものがよく、例えばポリテルペン樹脂、ロジンもしくはそのエステル、フェノール樹脂等があげられる。さらにパラヒドロキシ安息香酸メチル、パラヒドロキシ安息香酸エチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール、ベンジルアルコール等の保存剤の他、着香料等も添加することができる。更には各種の乳化剤、分散剤、湿潤剤、pH調整剤、安定化剤、防腐剤および懸濁剤等を含有させることもできる。

【0047】pH調整剤としては製剤技術の分野で使用し得るものであれば、特に限定されないが例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸等の無機酸、酢酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸、乳酸、グルタル酸、サリチル酸、クエン酸、酒石酸等の有機酸あるいはこれらの塩、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸等の脂肪酸あるいはこれらの塩、及び水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等の無機塩基、アンモニア、ジイソプロパノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン等有機塩基があげられる。

【0048】安定化剤としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム、L-アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、酢酸トコフェロール、d1- α -トコフェロール等があげられる。

【0049】次に実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例により限定されるものではない。

【0050】

【実施例】

実施例1

メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体10部及びエタノール90部を混合分散し、溶解補助剤として濃塩酸数滴を加えた後、加熱溶解した液をAとする。別にプロピレングリコールを30部、ステアリン酸アルミニウム10部及びジイソプロパノールアミン5部を溶解混合した液をBとする。A及びBを20：9の割合に混合し加熱後、これをポリエチレンテレフタレートフィルム

11

(以下PETフィルム)に不織布を張り合わせたフィルム(透湿度: $384 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$)に塗工し、更に剥離紙で覆い、加温してゲル化させた後、適当な大きさに裁断して経皮適用製剤用基剤を得た。

【0051】実施例2

ポリアクリル酸10部及びエタノール90部を混合分散し、溶解した液をAとする。別に1, 3ブチレングリコールを20部及びステアリン酸アルミニウム15部を溶解混合した液をBとする。A及びBを20:7の割合に混合し加熱したのち全重量の約20重量%を攪拌しながら揮発させ、これをPETフィルムに不織布を張り合わせたフィルム(透湿度: $384 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$)に塗工し、更に剥離紙で覆い、加温してゲル化させた後、適当な大きさに裁断して経皮適用製剤用基剤を得た。

【0052】実施例3

メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体10部及びエタノール90部を混合分散し、溶解補助剤として濃塩酸数滴を加えた後、加熱溶解した液をAとする。別にプロピレングリコールを30部、ステアリン酸マグネシウム10部及びジイソプロパノールアミン10部を溶解混合した液をBとする。A及びBを2:1の割合に混合し加熱後、これをPETフィルムに不織布を張り合わせたフィルム(透湿度: $384 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$)に塗工し、更に剥離紙で覆い、静置してゲル化させた後、適当な大きさに裁断して経皮適用製剤用基剤を得た。

【0053】実施例4

メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体10部及びイソプロピルアルコール90部を混合分散し、溶解補助剤として濃塩酸数滴を加えた後、加熱溶解した液をAとする。別に1, 3ブチレングリコールを30部、ステアリン酸アルミニウム10部及びジイソプロパノールアミン5部を溶解混合した液をBとする。A及びBを20:9の割合に混合したのち適量のサリチル酸を加え混合し、これをPETフィルムに不織布を張り合わせたフィルム(透湿度: $384 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$)に塗工し、更に剥離紙で覆い、静置してゲル化させた後、適当な大きさに裁断して経皮適用製剤用基剤を得た。

【0054】実施例5

メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体3部及びエタノール25部を混合分散し、溶解補助剤として濃塩酸数滴を加えた後、加熱溶解した液をAとする。別に1, 3ブチレングリコールを60部、ステアリン酸アルミニウム25部、ジイソプロパノールアミン20部、1-メチル-2-ピロリドン20部及びジブチルヒドロキシルエン2部を溶解混合した液をBとする。A及びBを13:6の割合に混合し加熱した液をCとし、C及びメシル酸ブリジノールを19:1の割合で混合した後、これをPETフィルムに不織布を張り合わせたフィルム(透湿度: $345 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$)に1cm²あたり約1

12

mgの薬物量になるように塗工し、更に剥離紙で覆い、加温してゲル化させた後、適当な大きさに裁断して経皮適用製剤を得た。

【0055】実施例6

メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体3部及びエタノール25部を混合分散し、溶解補助剤として濃塩酸数滴を加えた後、加熱溶解した液をAとする。別に1, 3ブチレングリコールを60部、ステアリン酸アルミニウム15部、ジイソプロパノールアミン5部、1-メチル-2-ピロリドン20部、オレイン酸20部及びジブチルヒドロキシルエン2部を溶解混合した液をBとする。A及びBを9:4の割合に混合し加熱した液をCとし、C及びフルルビプロフェンを19:1の割合で混合した後、これをPETフィルムに不織布を張り合わせたフィルム(透湿度: $345 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$)に1cm²あたり約1mgの薬物量になるように塗工し、更に剥離紙で覆い、加温してゲル化させた後、適当な大きさに裁断して経皮適用製剤を得た。

【0056】実施例7

メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体3部及びエタノール25部を混合分散し、溶解補助剤として濃塩酸数滴を加えた後、数時間加熱溶解した液をAとする。別に1, 3ブチレングリコールを60部、ステアリン酸アルミニウム20部、ステアリン酸5部、ジイソプロパノールアミン5部、1-メントール20部及びジブチルヒドロキシルエン2部を溶解混合した液をBとする。A及びBを13:6の割合に混合し数分間加熱した液をCとし、C及びフルルビプロフェンを19:1の割合で混合した後、これをPETフィルムに不織布を張り合わせたフィルム(透湿度: $345 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$)に1cm²あたり約1mgの薬物量になるように塗工し、更に剥離紙で覆い、加温してゲル化させた後、適当な大きさに裁断して経皮適用製剤を得た。

【0057】実施例8

メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体10部及びエタノール90部を混合分散し、溶解補助剤として濃塩酸数滴を加えた後、加熱溶解した液をAとする。別に1, 3ブチレングリコールを120部、ステアリン酸アルミニウム20部、ステアリン酸5部、ジイソプロパノールアミン20部、1-メチル-2-ピロリドン24部、オレイルアルコール24部、ジブチルヒドロキシルエン2部を溶解混合した液をBとする。A及びBを7:5の割合に混合し加熱したのち、全量の約15重量%を攪拌しながら揮発させた液をCとする。C及び硝酸イソソルビトを23:2の割合で混合したのち適量の乳酸を加え攪拌し、これをPETフィルムに不織布を張り合わせたフィルム(透湿度: $384 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$)に1cm²あたり約2.25mgの薬物量になるように塗工し、更に剥離紙で覆い、静置してゲル化させた後、適当

な大きさに裁断して経皮適用製剤を得た。

【0058】実施例9

メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体10部及びエタノール90部を混合分散し、溶解補助剤として濃塩酸数滴を加えた後、加熱溶解した液をAとする。別に1, 3ブチレングリコールを120部、ステアリン酸アルミニウム20部、ステアリン酸5部、ジイソプロパノールアミン20部、1-メチル-2-ピロリドン24部、オレイルアルコール24部、ジブチルヒドロキシトルエン2部を溶解混合した液をBとする。A及びBを7:5の割合に混合し加熱したのち、全量の約15重量%を攪拌しながら揮発させた液をCとする。C及びエストラジオールを62:1の割合で混合したのち適量の乳酸を加え攪拌し、これをPETフィルムに不織布を張り合わせたフィルム(透湿度: $384 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$)に 1 cm^2 あたり約0.4mgの薬物量になるように塗工し、更に剥離紙で覆い、静置してゲル化させた後、適当な大きさに裁断して経皮適用製剤を得た。

【0059】実施例10

メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体10部及びエタノール90部を混合分散し、溶解補助剤として濃塩酸数滴を加えた後、加熱溶解した液をAとする。別に1, 3ブチレングリコールを120部、ステアリン酸アルミニウム20部、ステアリン酸5部、ジイソプロパノールアミン20部、1-メチル-2-ピロリドン24部、オレイルアルコール24部、ジブチルヒドロキシトルエン2部を溶解混合した液をBとする。A及びBを7:5の割合に混合し加熱したのち、全量の約15重量%を攪拌しながら揮発させた液をCとする。C及びエストラジオールを124:1の割合で混合したのち適量の乳酸を加え攪拌し、これをPETフィルムに不織布を張り合わせたフィルム(透湿度: $384 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$)に 1 cm^2 あたり約0.2mgの薬物量になるように塗工し、更に剥離紙で覆い、静置してゲル化させた後、適当な大きさに裁断して経皮適用製剤を得た。

【0060】実施例11

メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体10部及びエタノール90部を混合分散し、溶解補助剤として濃塩酸数滴を加えた後、数時間加熱溶解した液をAとする。別に1, 3ブチレングリコールを60部、ステアリン酸アルミニウム20部及びジイソプロパノールアミン10部、オレイン酸6部を溶解混合した液をBとする。A及びBを25:12の割合に混合し加熱した後、全量の約30重量%を攪拌しながら揮散させた液をCとし、C及び塩酸ブプレノルフィンを33:1の割合で混合した後、これをPETフィルムに不織布を張り合わせたフィルム(透湿度: $345 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$)に 1 cm^2 あたり約0.4mgの薬物量になるように塗工し、更に剥離紙で覆い、加温してゲル化させた後、適当な大きさに裁断して経皮適用製剤を得た。

【0061】

【比較例】

比較例1

精製水55.9部に酒石酸0.9部、メシル酸プリジノール0.5部を加え溶解した液をAとする。別にグリセリン30部、軽質無水ケイ酸2部、ポリアクリル酸ナトリウム5部、カルボキシビニルポリマー1部、繊維素グリコール酸ナトリウム1部、水酸化アルミニウム0.07部、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油0.3部、ソルビタン脂肪酸エステル0.3部、ハッカ油1部を加え混合した後、Aを徐々に加え均一に混合した。これを不織布上に展延した後、適当な大きさに裁断して貼付剤を得た。

【0062】比較例2

市販のフルルビプロフェン含有貼付剤(ゼポラス[®]:三笠製薬(株)、薬物量: 1 cm^2 あたり約0.3mg)を適当な大きさに裁断して試験に用いた。

【0063】比較例3

市販品である硝酸イソソルビット含有テープ剤(フランドール[®]テープS:トーアエイヨー(株)、山之内製薬(株)、薬物量: 1 cm^2 あたり1mg)を適当な大きさに裁断して試験に用いた。

【0064】比較例4

市販品であるエストラジオール含有パッチ剤(エストラダーム[®]TT S[®]:日本チバガイギー(株)、薬物量: 1 cm^2 あたり0.4mg)を試験に用いた。

【0065】比較例5

市販品である塩酸ブプレノルフィン含有坐剤(レペタン坐剤[®]:大塚製薬(株)、薬物量: 1個中0.4mg)のヒト血中動態のデータである。

【0066】

【試験例】

試験例1

実施例5に示した経皮適用製剤を調製し、比較例1に示したメシル酸プリジノール含有貼付剤(特開平6-336434)との皮膚透過性の比較試験を行った。

【0067】皮膚透過性試験:

1) 使用動物 雄性ヘアレスラット8週齢

2) 実験装置

実施例においては、2-チャンバー拡散セルの片側にオープンセルを装着したもの(図1参照)を、比較例においては、薬物適用量を同じにするためフランツ型のセルを使用した。

【0068】3) 実験方法

実験前日に腹部被毛を電気バリカンで除毛したヘアレスラットの腹部皮膚を、麻酔下に摘出した。摘出皮膚をセルに固定し、ドナー側に実施例5及び比較例1の製剤を適用し、レセプター側にpH5.0の酢酸緩衝液を適用した。実験中セルを37℃に保ち、レセプター液をマグネチックスターラーで攪拌した。所定時間ごとにレセプ

15

ター側から一定量を採取し、高速液体クロマトグラフィーにより、メシル酸プリジノールの累積透過量を測定した。

【0069】4) 結果

結果を表1及び図2に示した。本発明品は比較例の貼付剤と比較し、1/3以下の面積であるにも関わらず、5*

表1. メシル酸プリジノールの皮膚透過率

| | 実施例5 | 比較例1 |
|--------------|-------|-------|
| 10時間後の透過率(%) | 38.29 | 6.82 |
| 24時間後の透過率(%) | 74.69 | 13.33 |

【0071】試験例2

実施例6, 7に示した経皮適用製剤を調製し、市販のフルルビプロフェン含有貼付剤(比較例2)との皮膚透過性の比較試験を行った。

【0072】皮膚透過性試験:

1) 使用動物、実験装置

試験例1と同様のものを使用した。

【0073】2) 実験方法

実験前日に腹部被毛を電気バリカンで除毛したヘアレスラットの腹部皮膚を、麻酔下に摘出した。摘出皮膚をセルに固定し、ドナー側に実施例6, 7及び比較例2の製剤を適用し、レセプター側にpH7.4のリン酸等張緩衝液を適用した。実験中セルを37℃に保ち、レセプター液をマグネチックスターラーで撹拌した。所定時間ご※

表2. フルルビプロフェンの皮膚透過率

| | 実施例6 | 実施例7 | 比較例2 |
|--------------|-------|-------|-------|
| 8時間後の透過率(%) | 79.24 | 54.51 | 6.27 |
| 24時間後の透過率(%) | 91.46 | 89.74 | 10.34 |

【0076】試験例3

実施例6の経皮適用製剤を用いて、吸収動態を測定した。

1) 実験方法

実験前日に腹部被毛を電気バリカンで除毛した雄性ヘアレスラット(体重150~200g)を背位固定した後、除毛部位に実施例6の製剤を2.25cm²に裁断し適用した。所定時間ごとに頸静脈から採血を行い、高速液体クロマトグラフィーを用いて、血中のフルルビプロフ★

表3. フルルビプロフェンの基剤中残存率

| | 実施例6 |
|------------------|-------|
| 8時間終了後の基剤中残存率(%) | 29.13 |

【0079】試験例4

実施例8に示した経皮適用製剤を調製し、市販品である硝酸イソソルビット含有テープ剤(比較例3)との皮膚透過性の比較試験を行った。

【0080】皮膚透過性試験:

1) 使用動物

試験例1と同様のものを使用した。

2) 実験装置

試験例1の実施例で用いたものと同様のものを使用した。

16

*倍以上高い透過性を示した。その透過率も24時間で、比較例の約13%と比較して、本発明品は約75%と高い値であった。

【0070】

【表1】

※にレセプター側から一定量を採取し、高速液体クロマトグラフィーにより、フルルビプロフェンの累積透過量を測定した。

【0074】3) 結果

結果を表2及び図3に示した。本発明品は比較例の貼付剤と比較して、1/3以下の面積であるにも関わらず、いずれの場合も9倍以上高い透過量を示し、その8時間での透過率は比較例の約6%と比較し、驚くべきことに実施例は最大のもので約80%であった。24時間においては、比較例の約10%と比較し、実施例はいずれも約90%という高い透過率を示した。

【0075】

【表2】

★エン濃度を測定した。また、実験終了後、製剤中の残量を測定した。

【0077】2) 結果

結果を表3及び図4に示した。本発明品は、持続して高い血中濃度を示した。また、実験終了後の製剤中の残量から計算された吸収率は約70%で、試験例2における透過率と近い値であった。

【0078】

【表3】

【0081】3) 実験方法

実験前日に腹部被毛を電気バリカンで除毛したヘアレスラットの腹部皮膚を、麻酔下に摘出した。摘出皮膚をセルに固定し、ドナー側に実施例8及び比較例3の製剤を適用し、レセプター側には、生理食塩水とポリエチレングリコール400を8:2の割合で混合した液を適用した。実験中セルを37℃に保ち、レセプター液をマグネチックスターラーで撹拌した。所定時間ごとにレセプター側から一定量を採取し、高速液体クロマトグラフィーにより、硝酸イソソルビットの累積透過量を測定した。

17

【0082】4) 結果

結果を表4及び図5に示した。本発明品は、比較例のテープ剤と比較し、半分以下の適用面積であるにもかかわらず約2倍の透過を示し、その透過は24時間持続し *

18

*た。また、24時間の透過率は比較例の約37%に比較し、実施例は約65%と高い透過性を示した。

【0083】

【表4】

表4. 硝酸イソソルビトの皮膚透過率

| | 実施例8 | 比較例3 |
|--------------|-------|-------|
| 10時間後の透過率(%) | 32.13 | 15.92 |
| 24時間後の透過率(%) | 65.16 | 36.86 |

【0084】試験例5

実施例9及び10に示した経皮適用製剤を調製し、エストラジオール含有パッチ剤(比較例4)との皮膚透過性の比較試験を行った。

【0085】皮膚透過性試験:

1) 使用動物

試験例1と同様のものを使用した。

2) 実験装置

試験例1の比較例で用いたものと同様のものを使用した。

【0086】3) 実験方法

実験前日に腹部被毛を電気バリカンで除毛したヘアレスラットの腹部皮膚を、麻酔下に摘出した。摘出皮膚をセルに固定し、ドナー側に実施例9、10及び比較例4の製剤を適用し、レセプター側には、pH7.4のリン酸 *

※等張緩衝液とポリエチレングリコール400を1:1の割合で混合した液を適用した。実験中セルを37℃に保ち、レセプター液をマグネチックスターラーで攪拌した。所定時間ごとにレセプター側から一定量を採取し、高速液体クロマトグラフィーにより、エストラジオールの累積透過量を測定し、単位面積当たりの透過速度を算出した。

【0087】4) 結果

結果を表5及び図6に示した。本発明品は、比較例のパッチ剤と比較し、投与量が同じ場合には約1.0倍高い透過速度を、投与量を1/2にしても約5倍以上高い透過速度を24時間以上持続した。

【0088】

【表5】

表5. エストラジオールの皮膚透過率

| | 実施例9 | 実施例10 | 比較例4 |
|--------------|-------|-------|------|
| 24時間後の透過率(%) | 16.39 | 15.57 | 1.18 |
| 48時間後の透過率(%) | 33.23 | 37.16 | 3.62 |

【0089】試験例6

試験例5で用いた経皮適用製剤を用いて、吸収動態を比較した。

1) 実験方法

実験前日に腹部被毛を電気バリカンで除毛した雄性ヘアレスラット(体重150~200g)を背位固定した後、除毛部位に比較例4の製剤及び実施例9の製剤を5cm²に裁断したものを適用した。所定時間ごとに頸静脈から採血を行い、酵素免疫測定法(EIA)を用いて、★

★血中のエストラジオール濃度を測定した。

【0090】2) 結果

30 結果を表6に示した。本発明品は、貼付試験中(24時間)比較例のパッチ剤より約1.0倍高い血中濃度を持続した。また、C_{max}及びAUC_{0-24h}についても共に1.0倍以上の値であった。これは試験例5の皮膚透過試験の結果と相関する結果であった。

【0091】

【表6】

表6. エストラジオールの経皮投与後の血中濃度

| 製剤 | 投与量 | 血中濃度(pg/ml) | | | T _{max} (hr) | C _{max} (pg/ml) | AUC (pg·hr/ml) |
|------|---------|-------------|-------|-------|--------------------------|-----------------------------|-------------------|
| | | 4hr | 8hr | 24hr | | | |
| 実施例9 | 2mg/ラット | 23202 | 53854 | 42005 | 8 | 53854 | 966614 |
| 比較例4 | 2mg/ラット | 2576 | 2592 | 4720 | 24 | 4720 | 73223 |

(注) T_{max} : 最高血中濃度到達時間

C_{max} : 最高血中濃度

AUC : 血中濃度時間曲線下面積

【0092】試験例7

実施例11に示した経皮適用製剤を調製し、試験例1の実施例と同様の方法により、皮膚透過性試験を行い、そ

の結果とヒトにおける静注後の体内動態(Clin. Pharmacol. Ther., 28, 667(1980))からコンボリューション法により、本発明品(10cm²)をヒトに適用したとき

の血中動態を予測し、市販品である塩酸ブプレノルフィン含有坐剤（比較例5）の血中動態と比較した。

【0093】1）結果

結果を図7に示した。ブプレノルフィン舌下錠投与後の血漿中濃度において、有効血中濃度は0.4～0.6 ng/mlとの報告がある（Br. J. Clin. Pharmac., 13, 665 (1982)）ことから、本発明品は有効な血中濃度を24時間持続する可能性があると考えられた。

【0094】

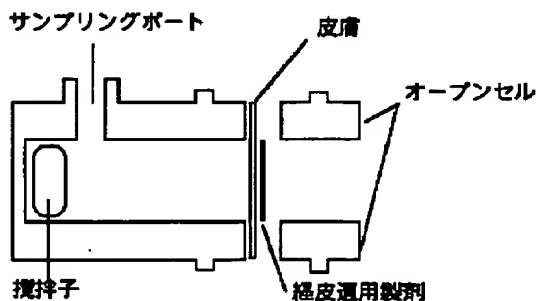
【発明の効果】以上詳細に説明したように、本発明は次のような効果を有し医療分野において画期的な寄与をもたらすものである。

1）粘着剤層中に80%以上もの低級アルコール類を含有させることが可能となるので、薬物や経皮吸収促進剤を任意の濃度で含有せしめることが可能となり、薬物の経皮吸収性が向上する。

2）製剤の支持体であるバックングの素材や透湿度を変えたり、低級アルコール類の成分比率を変化させたり、吸収促進剤の種類や量を変えたりすることにより、製剤中の薬物の量が減少しても持続性を持たせることが可能となり、薬物吸収率が大幅に上昇する。

【0095】3）本発明に係る経皮適用製剤は、上記1）および2）の効果を有するため、従来の製剤よりも適用面積を小さくしたり、適用量を減じたりすることが可能となり、薬物の有効利用やコストの低減に大きく寄

【図1】



与するものである。

4）本発明により、薬物その他の添加物の選択肢が大幅に拡大するため、安全性にすぐれ、皮膚刺激性の少ない製剤化が可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に係る皮膚透過実験に用いた拡散セル装置の概略図である。

【図2】本発明に係る実施例5及び比較例1のメシル酸プリジノールの累積透過量の平均値と±S. E.を示すグラフである。

【図3】本発明に係る実施例6、7及び比較例2のフルルビプロフェンの累積透過量の平均値と±S. E.を示すグラフである。

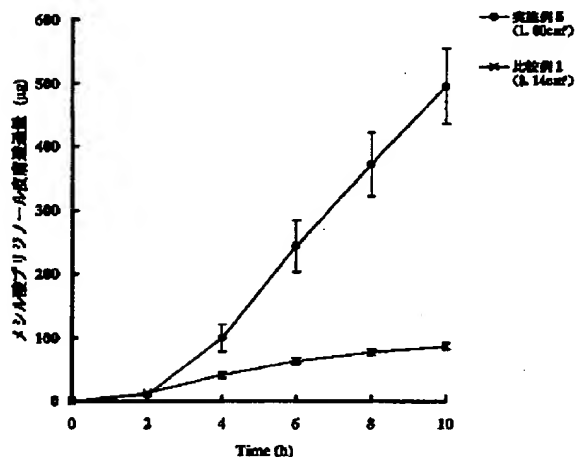
【図4】本発明に係る実施例6のフルルビプロフェンの血中濃度の平均値と±S. E.を示すグラフである。

【図5】本発明に係る実施例8及び比較例3の硝酸イソソルビトの累積透過量の平均値と±S. E.を示すグラフである。

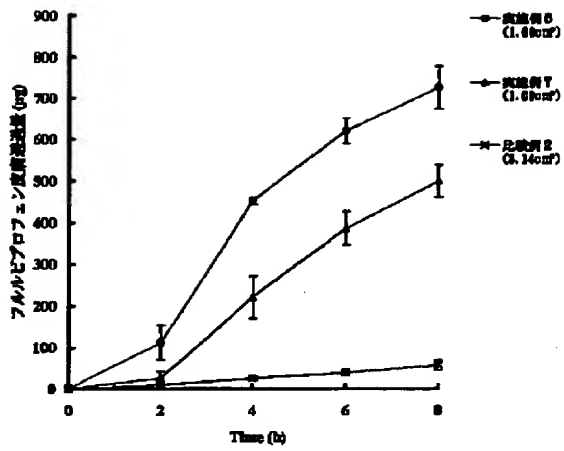
【図6】本発明に係る実施例9、10及び比較例4のエストラジオールの単位面積当たりの透過速度の平均値と±S. E.を示すグラフである。

【図7】本発明に係る実施例11と比較例5のコンボリューション法により予測される塩酸ブプレノルフィンのヒト血中濃度を示すグラフである。

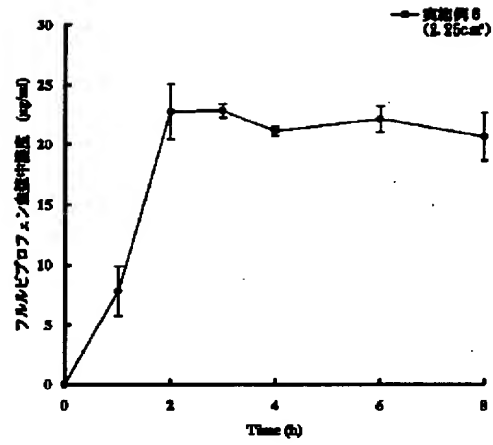
【図2】



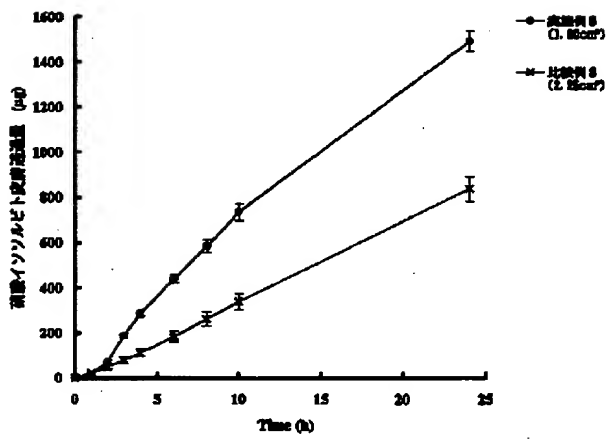
【図3】



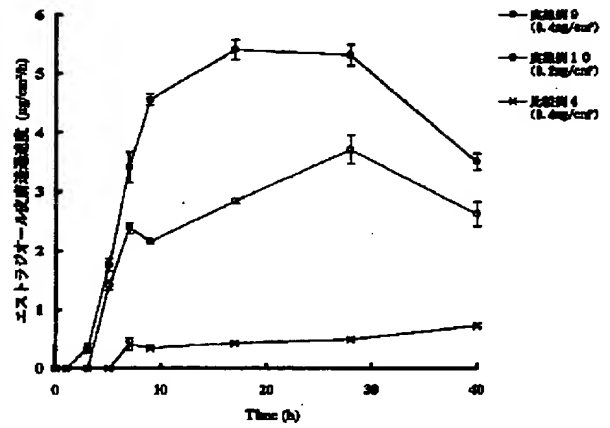
【図4】



【図5】



【図6】



【図7】

